

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Jejas sel**

Sel adalah unit terkecil yang menunjukkan semua sifat dari kehidupan. Aktifitasnya memerlukan energi dari luar untuk proses pertumbuhan, perbaikan dan reproduksi (Robbins, 2010). Sel merupakan partisipan aktif di lingkungannya yang secara tetap menyesuaikan struktur dan fungsinya untuk mengakomodasi tuntutan perubahan dan stress ekstrasel. Ketika mengalami stress fisiologis atau rangsangan patologis, sel bisa beradaptasi, mencapai kondisi baru dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Respons adaptasi utama adalah atrofi, hipertrofi dan metaplasia. Jika kemampuan adaptatif berlebihan, sel mengalami jejas. Dalam waktu tertentu, cedera bersifat reversible dan sel kemudian ke kondisi stabil semula. Namun, dengan stress berat atau menetap dapat terjadi cedera irreversible dan sel yang terkena mati. Sebagian besar penyebab dapat digolongkan menjadi kategori berikut ini (Robbins, 2010):

1. Hipoksia (penurunan oksigen) timbul sebagai hasil dari : (1) iskemia (kehilangan suplai darah); (2) oksigenasi inadekuat (misalnya kegagalan kardiorespiratorik); (3) hilangnya kemampuan darah untuk mengangkut oksigen (misalnya anemia, keracunan karbon monoksida)
2. Fisika termasuk trauma, panas, dingin, radiasi dan syok elektrik.
3. Kimia dan obat-obatan seperti : (1) obat-obat terapeutik (misalnya acetaminophen); (2) agen non-terapeutik (misalnya timah, alkohol)
4. Infeksi yaitu virus, rickettsia, bakteri, jamur dan parasit.
5. Reaksi imunologik

## 6. Kelainan genetik.

### 2.1.1 Jejas reversibel

Jejas reversibel menunjukkan perubahan sel yang dapat kembali menjadi normal jika rangsangan dihilangkan atau penyebab jejasnya ringan. Manifestasi jejas reversibel yang sering terjadi awal adalah pembengkakan sel akut yang terjadi ketika sel tidak mampu mempertahankan homeostatis ionik dan cairan. Ini disebabkan (Robbins, 2010):

- a. Kegagalan transpor membran sel aktif Na K ATPase, menyebabkan natrium masuk ke dalam sel, kalium berdifusi ke luar sel dan terjadi pengumpulan air isosmotik.
- b. Pengikatan muatan osmotik intraseluler karena akumulasi fosfat inorganik, laktat dan purin nukleosida. Bila semua sel pada orang tersebut terkena, terdapat warna keputihan, peningkatan turgor dan penambahan berat organ. Secara mikroskopik, tampak pembengkakan sel disertai vakuola kecil dan jernih di dalam sitoplasma yang menggambarkan segmen *retikulum endoplasma* yang berdistensi (Robbins, 2010). Perubahan ini umumnya merupakan akibat adanya gangguan metabolisme seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia dan bersifat reversibel, walaupun dapat pula berubah menjadi irreversibel apabila penyebab menetap.

### 2.1.2 Jejas irreversibel

Jejas irreversibel terjadi jika stresornya melampaui kemampuan sel untuk beradaptasi dan menunjukkan perubahan patologik permanen yang menyebabkan kematian sel. Jejas irreversibel ditandai oleh vakuolisasi berat pada mitokondria, kerusakan membran plasma yang luas, pembengkakan *lisosom* dan tampak kepadatan yang besar, amorf dalam mitokondria. Jejas pada membran lisosom menyebabkan kebocoran enzim ke dalam *sitoplasma*. Selanjutnya enzim tersebut diaktifkan dan menyebabkan digesti enzimatik sel dan komponen ini yang mengakibatkan perubahan ini karakteristik untuk kematian sel. Ada beberapa mekanisme biokimia yang berperan penting dalam jejas atau kematian sel yaitu (Robbins, 2010):

a. Deplesi ATP

Penurunan sintesis ATP dan deplesi ATP merupakan konsekuensi yang umum terjadi karenan jejas iskemia maupun toksik. Hipoksia akan meningkatkan glikolisis anaerob dengan deplesi glikogen, meningkatkan produksi asam laktat atau asidosis intrasel. Berkurangnya sintesis ATP akan berdampak besar terhadap transpor membran, pemeliharaan gradien ionik (khusus  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dan  $\text{Ca}^{2+}$ ) dan sintesis protein.

b. Akumulasi radikal bebas yang berasal dari oksigen

Iskemia yang terjadi dapat menyebabkan jejas sel dengan mengurangi suplai oksigen seluler. Jejas sel tersebut juga dapat mengakibatkan rekrutmen sel radang yang terjadi lokal dan selanjutnya sel radang tersebut akan melepaskan jenis oksigen reaktif berkadar tinggi yang

akan mencetuskan kerusakan membran dan transisi permeabilitas mitokondria. Disamping itu, sel yang mengalami jejas juga memiliki pertahanan antioksidan yang terganggu.

c. Influks kalsium intrasel dan gangguan homeostasis kalsium

Kalsium bebas sitosol dipertahankan pada kadar yang sangat rendah oleh transportasi kalsium yang terganggu ATP. Iskemia atau toksin dapat menyebabkan masuknya kalsium ekstrasel melintasi membran plasma dan diikuti dengan pelepasan kalsium dari deposit intraseluler di mitokondria serta retikulum endoplasma. Peningkatan kalsium sitosol dapat mengaktifkan enzim fosfolipase (mencetuskan kerusakan membran), protease (mengkatabolis protein membran serta sitoskeleton), ATPase (mempercepat depleksi ATP) dan endonuklease (menyebabkan fragmentasi kromatin).

d. Defek pada permeabilitas membran plasma

Membran plasma dapat berlangsung dirusak oleh toksin bakteri tertentu seperti protein virus, komponen komplemen, limfosit sitolitik atau sejumlah agen fisik dan kimiawi. Perubahan permeabilitas membran bisa juga sekunder yang disebabkan oleh hilangnya sintesis fosfolipid yang berkaitan dengan depleksi ATP atau disebabkan oleh aktivasi fosfolipase yang dimediasi kalsium yang mengakibatkan degradasi fosfolipid. Hilangnya barier membran menimbulkan kerusakan gradien konsentrasi metabolit yang diperlukan untuk mempertahankan aktivitas metabolik sel.

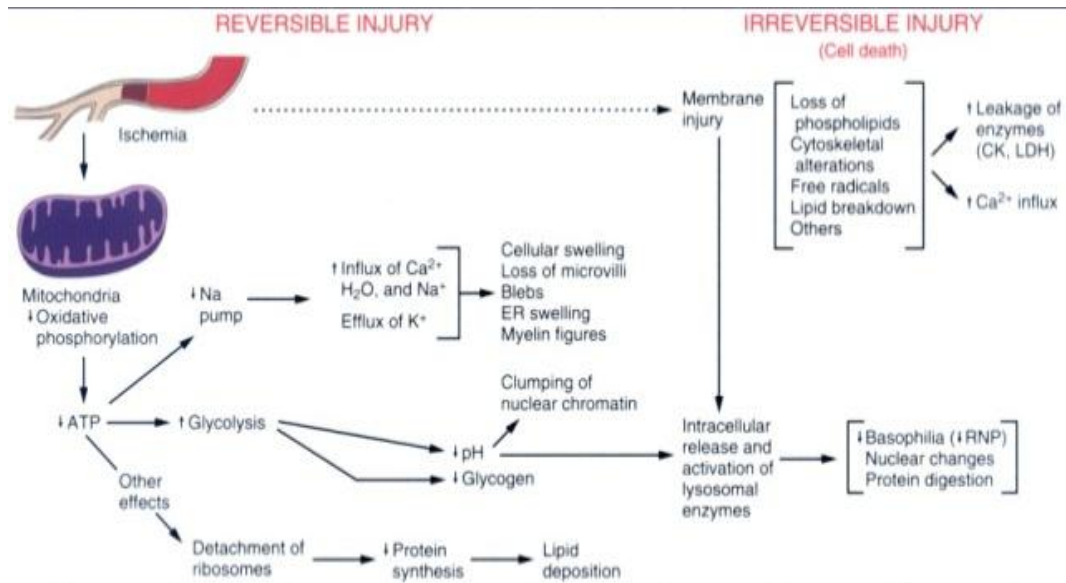
e. Kerusakan mitokondria

Sel-sel tubuh sangat bergantung pada metabolisme oksidatif, maka keutuhan mitokondria sangat penting bagi pertahanan hidup sel. Kerusakan mitokondria dapat terjadi langsung karenan hipoksia atau toksin atau sebagai akibat meningkatnya  $\text{Ca}^{2+}$  sitosol, stress oksidatif intrasel atau pemecahan fosfolipid dapat menyebabkan akumulasi pada saluran membran mitokondria interna yang nantinya akan mencegah pembentukan dari ATP.

Gambaran morfologis nekrosis (Robbins, 2010)

1. Perubahan pada inti sel oleh hilangnya integritas sel akibat rusaknya membran sel yang ditandai oleh satu atau tiga gambaran berikut :
  - a. Piknosis ditandai oleh inti sel yang menyusut, padat, memiliki batas yang tidak teratur dan menjadi sangat basofilik (berwarna gelap).
  - b. Karioreksis ditandai oleh inti sel yang hancur dan membentuk fragmen-fragmen kromatin yang tersebar di dalam sel.
  - c. Kariolisis ditandai oleh larutnya kromatin dalam inti sel dan berwarna pucat.
2. Perubahan sitoplasma menjadi eosinofilik (berwarna merah muda) terjadi karena denaturasi protein-protein dalam sitoplasma dan hilangnya *ribosom* yang merupakan pemberi warna basofilik pada sitoplasma normal.





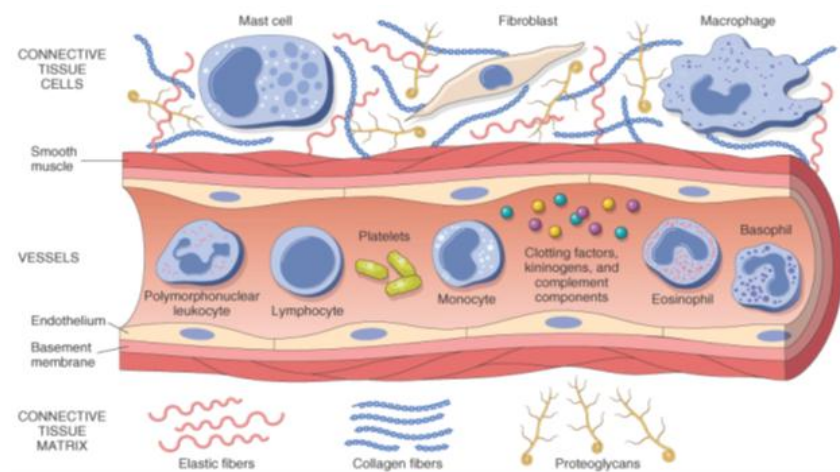
(Robbins, 2010)

Gambar 2.1 Jejas Sel

Mekanisme jejas reversibel menyebabkan iskemik pada jaringan. terjadinya penurunan sintesis fosfolipid. Berpengaruh terhadap penurunan ATP yang menyebabkan Na pump menurun dan berefek pada kerusakan pada sel, peningkatan glikolisis dan terjadinya pemecahan lipid dimana pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel. Dari jejas reversibel tersebut akan menjadi jejas irreversibel

### 2.1.3 Inflamasi

Inflamasi didefinisikan sebagai reaksi lokal jaringan terhadap infeksi atau cedera dan melibatkan lebih banyak mediator dibanding respons imun didapat. Inflamasi merupakan respons fisiologis terhadap berbagai rangsangan seperti infeksi dan cedera jaringan. Inflamasi dapat lokal, sistemik, akut dan kronis yang dapat menimbulkan kelainan patologis (Baratawidjaja, 2010).



(Robbins, 2010)

Gambar 2.2 komponen respons radang

Komponen respons radang akut dan kronik. Sel dan protein dalam sirkulasi, sel dinding pembuluh darah, dan sel elemen matriks pada jaringan ikat ekstrasvaskuler

Sel-sel imun nonspesifik seperti *neutrofil*, *sel mast*, *basofil* dan *makrofag* jaringan berperan dalam inflamasi. Sel-sel tersebut diproduksi dan disimpan sebagai persediaan untuk sementara dalam sumsum tulang, hidup tidak lama dan jumlahnya yang diperlukan di tempat inflamasi dipertahankan oleh influks sel-sel baru dari persediaan tersebut. Neutrofil merupakan sel utama pada inflamasi dini, bermigrasi ke jaringan dan puncaknya terjadi pada 6 jam pertama. Untuk memenuhi hal tersebut diperlukan peningkatan produksi neutrofil dalam sumsum tulang. Orang dewasa normal memproduksi lebih dari  $10^{10}$  neutrofil perhari tetapi pada inflamasi dapat meningkatkan sampai 10 kali lipat (Baratawidjaja, 2010).

Pada inflamasi akut, neutrofil dalam sirkulasi dapat meningkat dengan segera dari 5000/ul sampai 30.000/ul. Peningkatan tersebut disebabkan oleh migrasi *neutrofil* ke sirkulasi yang berasal dari sumsum tulang dan persediaan marginal intravaskuler. Persediaan marginal ini merupakan sel-sel yang untuk sementara menempel pada dinding vaskuler yang keluar dari sirkulasi. Komposisi *leukosit* adalah 45% berada dalam sirkulasi dan 55% marginal (Baratawidjaja, 2010).

Proses inflamasi diperlukan sebagai pertahanan pejamu terhadap mikroorganisme yang masuk tubuh serta penyembuhan luka yang membutuhkan komponen selular untuk membersihkan debris lokasi cedera serta meningkatkan perbaikan jaringan. Sel fagosit diperlukan untuk menyingkirkan bahan-bahan asing dan mati di jaringan yang cedera. Mediator inflamasi yang dilepas fagosit seperti enzim, radikal bebas anion superoksid dan oksida nitrit berperan untuk menghancurkan makromolekul dalam cairan eksudat. Namun respons inflamasi merupakan resiko yang harus diperhatikan pejamu. Reaksi inflamasi dapat berhenti sendiri atau responsif terhadap terapi. Namun bila terapi gagal, proses inflamasi kronis dapat terjadi dan menimbulkan penyakit inflamasi. Bila terjadi rangsangan yang menyimpang dan menetap, inflamasi bahkan dapat ditingkatkan. Reaksi dapat berlanjut yang menimbulkan kerusakan jaringan pejamu dan penyakit (Baratawidjaja, 2010).

Produk sel mast merupakan mediator penting dalam proses inflamasi. Beberapa diantaranya menimbulkan vasodilatasi dan edem serta meningkatkan adhesi *neutrofil* dan monosit ke endotel. Vasodilatasi meningkatkan persediaan darah untuk mengalirkan lebih banyak molekul dan sel yang diperlukan untuk memerangi antigen yang mencetuskan inflamasi (Baratawidjaja, 2010).

Inflamasi akut disebabkan oleh penglepasan berbagai mediator yang berasal dari jaringan rusak, sel mast, *leukosit* dan komplemen. Meskipun sebab pemicu berbeda, namun jalur akhir inflamasi yang disebabkan alergi (IgE0-sel mast) yang terjadi lebih cepat dan dapat menjadi sistemik. Mediator-mediator tersebut menimbulkan edem, bengkak, kemerahan, sakit, gangguan fungsi alat



yang terkena serta merupakan petanda klasik inflamasi. Jaringan yang rusak melepas mediator seperti trombin, histamin dan  $\text{TNF-}\alpha$  (Baratawidjaja, 2010).

Kejadian tingkat molekular pada inflamasi adalah vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular dan infiltrasi selular. Hal-hal tersebut disebabkan berbagai mediator kimia yang disebarluaskan ke seluruh tubuh dalam bentuk aktif atau tidak aktif.  $\text{TNF-}\alpha$  dan IL-1 yang diproduksi makrofag yang diaktifkan endotoksin asal mikroba berperan dalam perubahan permeabilitas vascular (Baratawidjaja, 2010).

#### 2.1.3.1 Perjalanan inflamasi

Proses inflamasi akan berjalan sampai antigen dapat disingkirkan, hal tersebut pada umumnya terjadi cepat berupa inflamasi akut yang berlangsung beberapa jam sampai hari. Inflamasi akan pulih setelah mediator-mediator diinaktifkan. Bila penyebab inflamasi tidak dapat disingkirkan atau terjadi pajanan berulang-ulang dengan antigen, akan terjadi inflamasi kronis yang dapat merusak jaringan dan kehilangan fungsi sama sekali (Baratawidjaja, 2010).

#### 2.1.3.2 Inflamasi akut

Pada umumnya respons inflamasi akut menunjukkan awitan yang cepat dan berlangsung sementara. Inflamasi akut biasanya disertai reaksi sistemik yang disebut respons fase akut yang ditandai oleh perubahan cepat dalam kadar beberapa protein plasma. Reaksi dapat menimbulkan reaksi berantai dan rumit yang berdampak terjadinya vasodilatasi, kebocoran vaskulator mikro dengan eksudasi cairan dan protein serta infiltrasi lokal sel-sel inflamasi (Baratawidjaja, 2010).

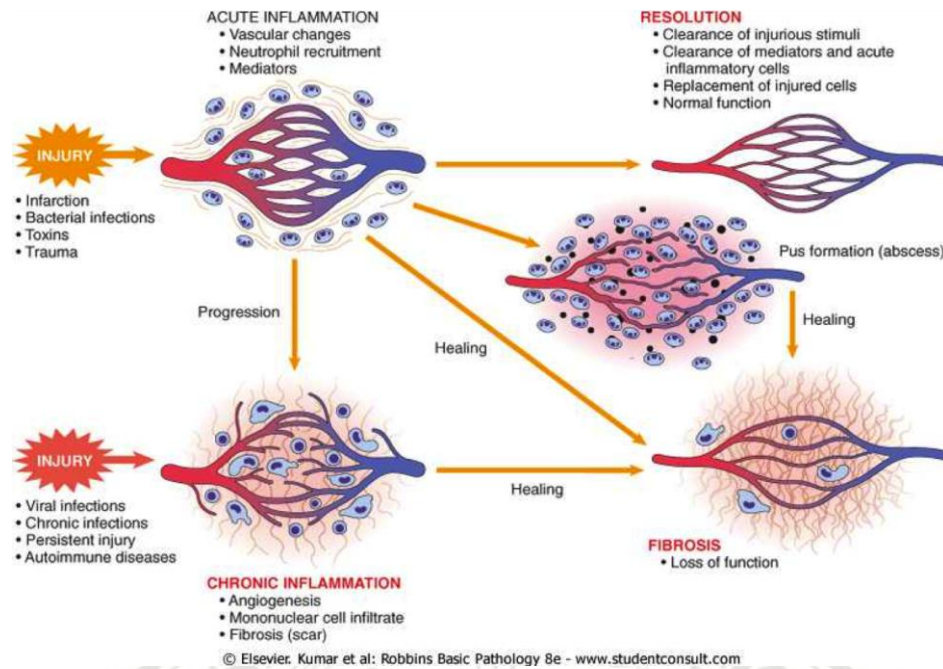
Inflamasi akut merupakan respons khas imunitas nonspesifik. Inflamasi akut adalah respons cepat terhadap kerusakan sel, berlangsung cepat (beberapa jam-hari) dan dipacu oleh sejumlah sebab seperti kerusakan kimiawi dan termal serta infeksi (Baratawidjaja, 2010).

Efek jaringan lokal dapat ditemukan antara peningkatan produksi mukus kelenjar dan remodeling jaringan atas pengaruh fibroblast dan sel endotel, yang akhirnya menimbulkan pembentukan jaringan parut. Elemen sistemik dengan peningkatan sintesis protein fase akut juga sering ditemukan. Mekanisme yang berperan dalam terjadinya perubahan inflamasi akut lokal adalah (Baratawidjaja, 2010):

- a. Mediator preformed yang dilepas oleh jaringan dan sel imun
- b. Sintesis mediator inflamasi baru
- c. Aktivasi kaskade reaksi larut

#### 2.1.3.3 Inflamasi kronis

Inflamasi kronis dapat dianggap sebagai inflamasi memanjang (berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun) (Robbins, 2010). Inflamasi kronis terjadi bila proses inflamasi akut gagal, bila antigen menetap. Inflamasi akut berbeda dengan inflamasi kronis. Antigen yang persisten menimbulkan aktivasi dan akumulasi makrofag yang terus menerus. Hal ini menimbulkan terbentuknya sel epiteloid (makrofag yang sedikit diubah) dan granuloma TNF diperlukan untuk pembentukan dan mempertahankan granuloma. IFN- $\gamma$  dilepas sel T yang diaktifkan menimbulkan transformasi makrofag menjadi sel epiteloid dan sel multinuklear (sel datia) yang merupakan fusi dari beberapa makrofag (Baratawidjaja, 2010).



(Robbins, 2010)

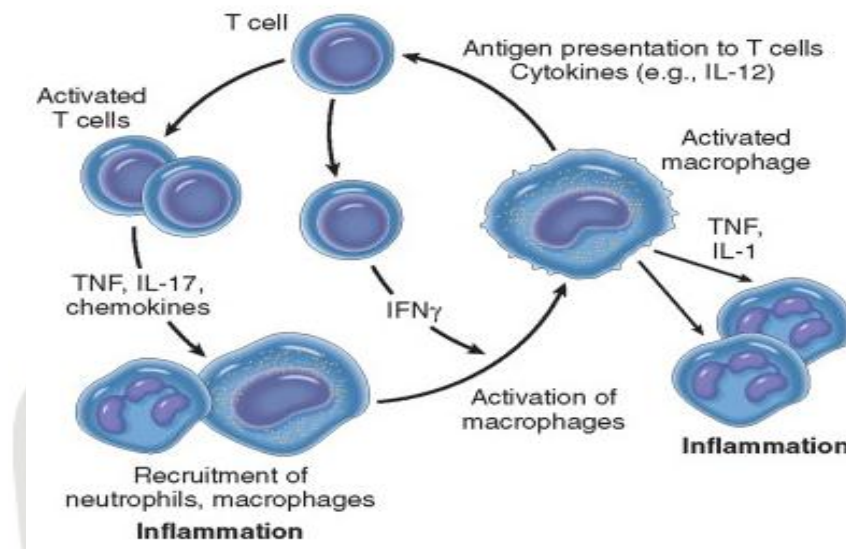
Gambar 2.3 Penyebab dan Dampak Inflamasi Kronis

Ketika terjadi injury manifestasi lokal utama pada inflamasi akut adalah dilatasi pembuluh darah, rekrutmen neutrofil dan aktivasi mediator inflamasi. Dari mekanisme tersebut jika terus berlangsung inflamasi kronik yang ditandai dengan terbentuknya angiogenesis, infiltrasi sel mononuklear dan terjadinya jaringan fibrosis

Sitokin terutama IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  berperan pada inflamasi kronis. Th1, sel NK dan sel Tc melepas IFN- $\gamma$ , sementara makrofag yang diaktifkan melepas TNF- $\alpha$ . Anggota famili glikoprotein (TNF- $\alpha$  dan TNF- $\beta$ ) dilepas sel terinfeksi virus dan memberikan proteksi antivirus pada sel sekitar. IFN- $\alpha$  diproduksi leukosit, IFN- $\beta$  sering disebut interferon fibroblast, IFN- $\gamma$  hanya diproduksi sel T dan sel NK. IFN- $\gamma$  menunjukkan sifat pleiotropik yang dapat dibedakan dari IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$  dan berperan pada proses inflamasi. Salah satu efek IFN- $\gamma$  adalah kemampuannya mengaktifkan makrofag (Baratawidjaja, 2010).

IFN- $\alpha$  merupakan sitokin utama yang dilepas makrofag yang diaktifkan. Endotoksi memacu makrofag yang memproduksi TNF- $\alpha$ . Yang akhir memiliki sifat sitotoksik direk terhadap beberapa sel tumor tetapi tidak teradap sel normal. TNF- $\alpha$  juga berperan dalam kehilangan material jaringan (seperti mengurus) yang

merupakan ciri inflamasi kronis. TNF- $\alpha$  bekerja sinergistik dengan IFN- $\gamma$  dalam inisiasi respons inflamasi kronis. Kedua sitokin bersama menginduksi peningkatan yang lebih besar dari ICAM-1, E-selektin dan MCH-1 dibanding masing-masing sitokin sendiri (Baratawidjaja, 2010).



(Robbins, 2010)

Gambar 2.4 Mediator Inflamasi

Interaksi limfosit-makrofag pada inflamasi kronik. Limfosit dan makrofag teraktivasi saling merangsang satu sama lain, kedua jenis sel melepaskan mediator peradangan yang mempengaruhi sel lain.

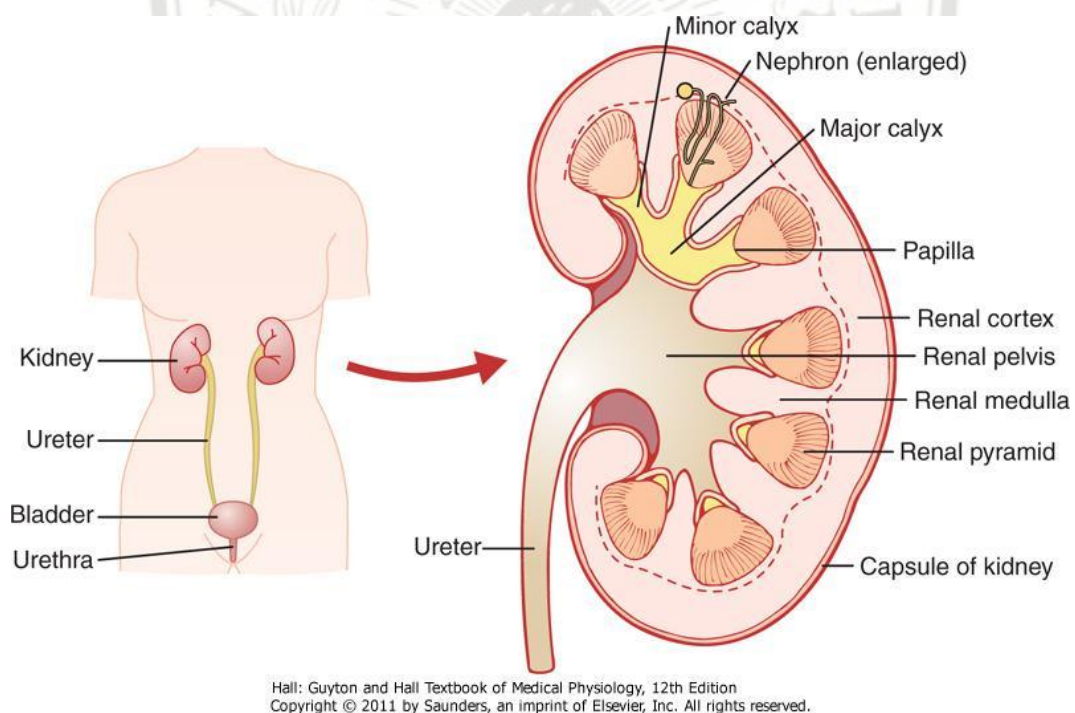
## 2.2 Ginjal

### 2.2.1 Anatomi dan Histologi

Ginjal merupakan organ ekskresi terpenting dalam mempertahankan integritas cairan ekstraseluler yang berada dalam keseimbangan dinamis dengan kompartemen intraseluler (Price and Wilson, 2006). Manusia memiliki sepasang ginjal yang terletak di belakang perut atau abdomen. Ginjal ini terletak di kanan dan kiri tulang tulang belakang di bawah hati dan limpa. Di bagian atas (superior) ginjal terdapat kelenjar adrenal (juga disebut kelenjar supra renal). Ginjal adalah sepasang organ saluran kemih yang terletak di rongga retroperitoneal bagian atas.



Ginjal berjumlah 2 buah dan berwarna merah keunguan yang terletak disebelah kanan dan kiri ruas-ruas tulang pinggang, di belakang perut atau abdomen masing-masing ginjal besarnya kira-kira sekepal tangan dan bentuknya seperti kacang merah. Ginjal di bagian kiri letaknya lebih tinggi daripada ginjal bagian kanan karena di atas ginjal sebelah kanan terdapat organ hati. Pada orang dewasa ginjal memiliki ukuran panjang kira-kira 11,5 cm, lebar sekitar 6 cm dan ketebalan 3,5 cm dengan berat sekitar 120-170 gram atau kurang lebih 0,4% dari berat badan. Kedua ginjal dibungkus oleh 2 lapisan lemak (lemak perirenal dan lemak pararenal) yang membantu meredam guncangan. Pembungkus itu berupa jaringan fibrus yang rapat membungkusnya, dan membentuk pembungkus yang halus (Aina, 2014).



Gambar 2.5  
Anatomi ginjal (Guyton, 2011)

Setiap ginjal dilapisi oleh kapsul jaringan ikat padat tidak teratur. Irisan sagital ginjal menunjukkan korteks yang lebih gelap dibagian luar dan medula



yang lebih terang di bagian dalam, yang terdiri atas banyak piramid ginjal (*pyramides renales*) bentuk kerucut. Basis setiap piramid menghadap ke korteks dan membentuk batas kortiko medularis. Apex setiap pyramid yang bulat meluas ke arah pelvis renalis untuk membentuk papila renalis. Bagian korteks juga meluas ke masing-masing sisi piramid ginjal untuk membentuk kolumna renalis (*columnae renales*) (Eroschenko, 2012).

Setiap papila renalis dikelilingi kalix minor bentuk corong yang mengumpulkan urin dari papila. Kalix minor bergabung di sinus renalis membentuk kalix mayor. Kalix mayor selanjutnya bergabung membentuk pelvis renalis bentuk corong yang lebih besar. Pelvis renalis keluar dari ginjal melalui helium menyempit menjadi ureter yang berotot, dan turun ke arah kandung kemih dimasing-masing dinding tubuh posterior (Eroschenko, 2012).

Setiap ginjal dibagi dalam korteks di bagian luar yang tercatat gelap dalam preparat mikroskopis dan medulla di bagian dalam yang tercatat lebih terang (Paulsen, 2000). Korteks ginjal terdiri dari pars konvoluta dan pars radiata. Pars konvoluta/kontorta tersusun dari korpuskuli ginjal dan tubuli yang membentuk labirin kortikal. Pars radiata tersusun dari bagian-bagian lurus (segmen lurus tubulus proksimal dan segmen lurus tubulus distal) dari nefron dan duktus koligens. Massa jaringan korteks yang mengelilingi setiap pyramid medulla membentuk sebuah lobus renis, dan setiap berkas medulla merupakan pusat dari lobules renis. Jaringan korteks juga terdapat di antara piramid medulla, yang disebut kolumna Bertin (Gartner, 2007)

Medula ginjal terdiri atas 10-18 struktur kerucut atau piramidal, yaitu piramid medula terjulur berkas-berkas tubulus paralel, berkas medulla, yang

menyusup ke dalam korteks. Setiap berkas medulla terdiri atas satu atau lebih duktus koligens bersama bagian lurus beberapa nefron (Meschers, 2005).

Unit fungsional ginjal adalah nefron. Setiap ginjal terdiri atas 1-4 juta nefron. Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar, korpuskulum ginjal; tubulus kontortus proksimal; segmen tebal dan tipis ansa Henle; serta tubulus kontortus distal (Meschers, 2005)

Korpuskulum ginjal berdiameter sekitar 200-250um dan terdiri atas seberkas kapiler, yaitu glomerulus, dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Ruangan dalam kapsula bowman disebut ruang bowman (ruang urinarius) yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan visceral. Glomerulus berhubungan dengan kapsula bowman di bagian dalam melalui lapisan viseral yang tersusun oleh modifikasi sel-sel epitel yang disebut podosit. Dinding luar yang mengelilingi ruang bowman tersusun oleh sel-sel epitel squamous simpleks yang membentuk lapisan parietal (Meschers, 2005). Masing-masing korpuskulum renal juga memiliki kutub vaskuler dan kutub urinarius. Kutub vaskuler merupakan tempat arteriol aferen masuk dan arteriol eferen keluar, sedangkan kutub urinarius merupakan tempat dimulainya tubulus kontortus proksimal (Meschers, 2005). Barrier antara sirkulasi darah di kutub vaskuler dan ruang urinarius disebut barrier filtrasi glomerulus. Struktur ini terdiri atas lapisan dalam kapiler endotel, membrane basalis kapiler glomerulus tebal yang khas, dan lapisan podosit (Meschers, 2005)

Glomerulus merupakan struktur yang dibentuk oleh beberapa berkas anastomosis kapiler yang berasal dari cabang-cabang arteriol aferen. Komponen jaringan ikat pada arteriol aferen tidak masuk ke dalam kapsula bowman, dan

secara normal sel-sel mesangial. Ada dua kelompok sel-sel mesangial, yaitu sel-sel mesangial intraglomerular mirip *perisit* yang terletak di dalam korpuskulus ginjal (Meschers,2005). Sekelompok sel khusus, yaitu aparatus juksta glomerulus, terletak dalam kutub vaskuler masing-masing glomerulus yang berperan penting dalam mengontrol volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah, serta mengatur pelepasan renin (Price, 2005)

Pada kutub urinarius dari korpuskulum ginjal, epitel skuamous dari lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel silindris dari tubulus kontortus proksimal (Meschers,2005). Tubulus kontortus proksimal banyak terdapat pada korteks ginjal dengan diameter sekitar 60um dan panjang sekitar 14 mm. tubulus kontortus proksimal terdiri dari pars konvoluta yang berada di dekat korpuskulum ginjal dan pars rekta yang berjalan turun medula di medula dan korteks, kemudian berlanjut menjadi lengkung Henle di medula (Meschers, 2005). Epitel yang melapisi tubulus ini adalah selapis kuboid atau silindris yang memanjang dalam mekanisme absorpsi dan ekskresi. Sel-sel epitel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar. Apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang sekitar 1um, yang membentuk suatu brush border (Guyton, 2010)

Ansa henle adalah struktur berbentuk U terdiri atas ruas tebal desenden, dengan struktur yang sangat mirip tubulus kontortus proksimal; sedangkan ruas tipis desenden, ruas tipis asenden, dan ruas tebal asenden, dengan struktur yang sangat mirip tubulus kotortus distal. Pada medula bagian luar, ruas tebal desenden, dengan garis luar sekitar 60um, secara mendadak menipis sampai sekitar 12um dan berlanjut sebagai ruas tipis desenden. Lumen ruas nefron ini lebar karena

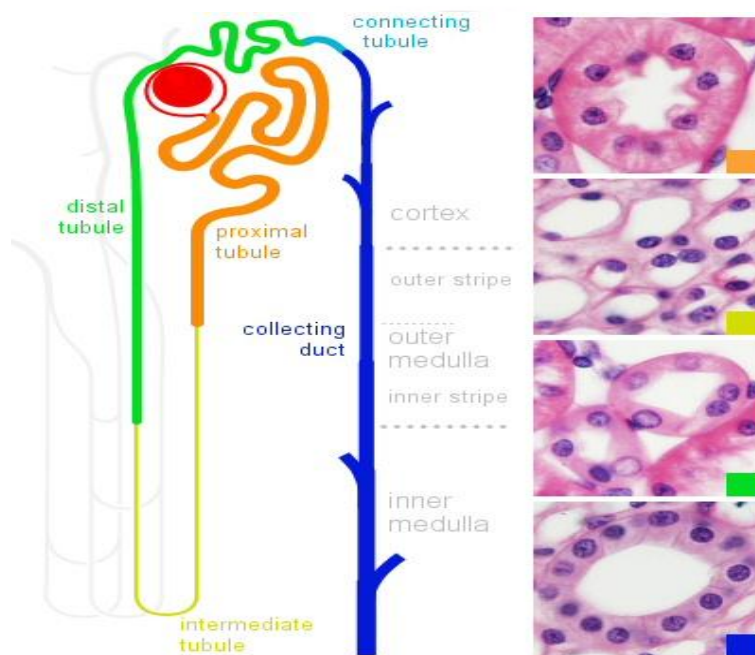
dindingnya terdiri atas sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam lumen. Bila ruas tebal ascenden lengkung Henle menerobos korteks, struktur histologisnya tetap terpelihara tetapi menjadi berkelok-kelok disebut tubulus kontortus distal, yaitu bagian terakhir nefron. Tubulus ini dilapisi oleh sel-sel selapis kuboid (Meschers, 2005)

### **Tubulus ginjal**

Filtrat glomerulus keluar dari korpuskulum ginjal dipolus urinarius dan mengalir melalui berbagai bagian nefron sebelum sampai di tubulus ginjal yaitu tubulus koligens dan duktus koligens. Filtrat glomerulus mula-mula masuk ke tubulus ginjal, yang terbentang dari kapsul glomerulus sampai tubulus koligens. Tubulus ginjal ini memiliki beberapa bagian histologi dan fungsional yang berbeda. Bagian tubulus ginjal yang berawal di korpuskulum ginjal sangat berkelok atau melengkuk dan oleh karena itu disebut tubulus kontortus proksimal. Awalnya tubulus ini terletak di korteks, tetapi selanjutnya turun ke dalam medula untuk menjadi ansa henle. Ansa henle terdiri dari beberapa bagian: bagian *descenden* yang tebal di tubulus kontortus proksimal; segmen *ascenden* dan *descenden* yang tipis; dan bagian ascenden yang tebal yang disebut tubulus kontortus distal. Tubulus kontortus distal lebih pendek dan tidak berkelok dibandingkan tubulus kontortus proksimal dan tubulus ini naik ke dalam korteks ginjal karena tubulus kontortus proksimal lebih panjang daripada tubulus kontortus distal, tubulus ini lebih sering terlihat didekat korpuskulum ginjal dan korteks ginjal (Eroschenko, 2012).

Sel epitel tubulus sangat peka terhadap anoksia dan rentan terhadap toksin. Beberapa faktor memudahkan tubulus mengalami toksik, termasuk permukaan

yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif untuk ion dan asam organik dan kemampuan melakukan pemekatan secara efektif, selain itu kadar sitokrom P450 yang tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksikan. Pada nefrotoksik akibat parasetamol dapat menyebabkan nekrosis tubulus akut di mana nekrosis paling mencolok terlihat pada tubulus kontortus proksimal, namun membran basal tubulus umumnya tidak terkena (Katzung, 2002).



(School of Anatomy and Biology Australia, 2009)  
Gambar 2.6 Nefron manusia

### Aliran darah ginjal

Setiap ginjal dipasok oleh arteri renalis yang bercabang di hilus menjadi beberapa cabang segmental, yang bercabang menjadi beberapa arteri interlobaris. Arteri interlobaris berlanjut di ginjal diantara piramid ke arah korteks. Di taut kortikomedular, arteri interlobaris bercabang menjadi arteri arcuata yang melengkung di basis piramid dan membentuk arteri interlobaris. Aliran darah ini bercabang lagi menjadi arteriol aferen yang membentuk kapiler di glomeruli



korpuskulum ginjal. Arteriol aferen meninggalkan korpuskulum ginjal dan membentuk kompleks anyaman kapiler peritubular disekitar tubulus dikorteks dan pembuluh kapiler lurus yang panjang atau fasa rekta di medula yang melengkung balik ke daerah kortikomedular. Fasa rekta membentuk lengkung yang sejajar dengan ansa henle. Interstisium dialiri oleh vena inter lobaris yang berlanjut ke vena arcuata (Eroschenco, 2012).

### 2.2.2 Fisiologi

Ginjal melakukan fungsinya yang paling penting dengan cara menyaring plasma dan memisahkan zat dari filtrat dengan kecepatan yang bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Akhirnya ginjal akan membuang zat-zat yang tidak diinginkan dari filtrat (dan oleh karena itu dari darah) dengan cara mengekskresikannya ke dalam urin, sementara zat-zat yang dibutuhkan dikembalikan ke dalam darah (Guyton, 2012). Ginjal menjalankan fungsi multipel antara lain:

1. Ekskresi produk sisa metabolik bahan asing, obat dan metabolit hormon.

Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea (dari metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatin otot), asam urat (dari asam nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin (seperti bilirubin) dan metabolisme berbagai hormon. Ginjal juga membuang sebagian besar toxin dan zat asing lainnya yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan, seperti pestisida, obat-obatan, dan zat aditif makanan (Guyton, 2012).

2. Mengatur keseimbangan air dan elektrolit

Untuk mempertahankan homeostasis, eksresi air dan elektrolit harus sesuai asupannya. Jika asupannya melebihi ekresis, jumlah zat dalam tubuh akan meningkat. Jika asupan kurang dari eksresi, jumlah zat dalam tubuh akan berkurang (Guyton, 2012).

### 3. Mengatur tekanan arteri

Ginjal berperan penting dalam mengatur tekanan arteri jangka panjang dengan mengekskresikan sejumlah natrium dan air. Selain itu ginjal turut mengatur tekanan arteri jangka pendek dengan menyekresikan faktor atau zat vasoaktif, seperti renin, yang menyebabkan pembentukan produk vasoaktif lainnya (misalnya angiotensin II) (Guyton, 2012).

### 4. Mengatur keseimbangan asam basa

Ginjal turut mengatur asam-basa, bersama dengan paru dan sistem cairan tubuh, dengan cara mengekskresikan asam dan mengatur penyimpanan dapar cairan tubuh. Ginjal merupakan satu-satunya organ yang membuang tipe-tipe asam tertentu dari tubuh, seperti asam sulfur dan asam fosfat yang dihasilkan dari metabolisme protein (Guyton, 2012).

### 5. Mengatur produksi eritrosit

Ginjal menyekresikan eritropoietin, yang merangsang pembentukan sel darah merah, salah satu rangsangan yang penting untuk sekresi eritropoietin ginjal ialah hipoksia. Pada manusia normal, ginjal menghasilkan hasil semua eritropoietin yang disekresi kedalam sirkulasi. Pada orang dengan penyakit ginjal berat atau ginjalnya yang telah diangkat dan digantikan dengan hemodialisis, timbul anemia berat sebagai hasil dari penurunan produk eritropoietin (Guyton, 2012).

#### 6. Pengaturan produksi 1,25-dihidroksivitamin D3

Ginjal menghasilkan bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) dengan menghidroksilasi vitamin ini pada posisi nomor 1. Kalsitriol penting untuk deposit kalsium yang normal dalam tulang dan reabsorpsi kalsium oleh saluran cerna. Kalsitriol memegang peranan penting dalam pengaturan kalsium dan fosfat (Guyton, 2012).

#### 7. Sintesis glukosa

Ginjal menyintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya selama masa puasa yang panjang, proses ini disebut glukoneogenesis. Kapasitas ginjal untuk menambahkan glukosa pada darah selama masa puasa yang panjang dapat menyaingi hati (Guyton, 2012).

Pada penyakit ginjal kronik atau penyakit gagal ginjal akut, fungsi homeostatik terganggu, dan kemudian terjadi abnormalitas komposisi dan volume cairan tubuh yang berat dan cepat (Guyton, 2012).

#### 2.3 Kerusakan ginjal

Ginjal rentan terhadap efek toksik obat-obatan dan bahan-bahan kimia karena:

1. Ginjal menerima 25 persen dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar.
2. Interstitium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskuler.

3. Ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk kebanyakan obat sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan peningkatan konsentrasi dalam cairan tubulus (Price dan Wilson, 2006)

kerusakan pada sel ginjal dapat dilihat ada tidaknya nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel dan jaringan pada tubuh yang hidup. Pada nekrosis perubahan tampak nyata pada inti sel. Perubahan inti di antaranya adalah :

- a. Hilangnya gambaran kromatin
- b. Inti menjadi keriput, tidak vesikuler lagi
- c. Inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (*pyknosis*)
- d. Inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (*karyorhexis*)
- e. Inti tidak lagi mengambil warna banyak karena itu pucat dan tidak nyata (*karyolysis*).

#### 2.3.1 Gagal ginjal kronis

Umumnya perubahan-perubahan lisis yang terjadi pada sel nekrosis dapat terjadi pada semua bagian sel, tetapi perubahan pada inti sel adalah penunjuk paling jelas pada kematian sel (Price and Wilson, 2006). Dengan perjalanan waktu, inti pada sel yang nekrosis sama sekali menghilang. Sementara itu sitoplasma berubah menjadi masa asidofil suram bergranula (Robbins, 2010)

Gagal ginjal kronik disebabkan karena terjadinya kerusakan ginjal yang progresif dengan berbagai macam penyebab yang ditandai dengan hilangnya kemampuan untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dalam keadaan asupan makanan normal. pada awalnya beberapa penyakit ginjal dapat menyerang daerah glomerulus, daerah tubulus ginjal dan dapat juga mengganggu perfusi darah pada parenkim ginjal namun bila penyebab dari kerusakan tidak

dihambat maka akan merusak seluruh nefron ginjal dan akan digantikan oleh jaringan parut (Price dan Wilson, 2006).

Penyebab Gagal ginjal kronik menurut (Price dan Wilson, 2006) :

1. Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) sering terjadi dan menyerang manusia tanpa memandang usia, terutama wanita. Infeksi saluran kemih umumnya dibagi dalam dua kategori Infeksi saluran kemih bagian bawah (uretritis, sistitis, prostatitis) dan infeksi saluran kencing bagian atas (pielonefritis akut). Sistitis kronik dan pielonefritis dan infeksi saluran kencing bagian ginjal tahap akhir pada anak-anak (Price dan Wilson, 2006).

2. Penyakit Peradangan

Kematian yang diakibatkan oleh gagal ginjal umumnya disebabkan oleh glomerulonefritis Kronik. Pada glomerulonefritis kronik, akan terjadi kerusakan glomerulus secara progresif yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya gagal ginjal (Price dan Wilson, 2006).

3. Nefrosklerosis Hipertensif

Hipertensi dan gagal ginjal kronik memiliki kaitan yang erat. Hipertensi mungkin merupakan penyakit primer dan menyebabkan kerusakan pada ginjal, sebaliknya penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan hipertensi atau ikut berperan pada hipertensi melalui mekanisme retensi natrium dan air, serta pengaruh vasopresor dari sistem renin-angiotensin (Price dan Wilson, 2006).

4. Gangguan Kongenital dan Hereditas

Asidosis tubulus ginjal dan penyakit polikistik ginjal merupakan penyakit hereditas yang terutama mengenai tubulus ginjal. Keduanya dapat berakhir dengan



gagal ginjal meskipun lebih sering dijumpai pada penyakit polikistik (Price dan Wilson, 2006).

#### 5. Gangguan Metabolik

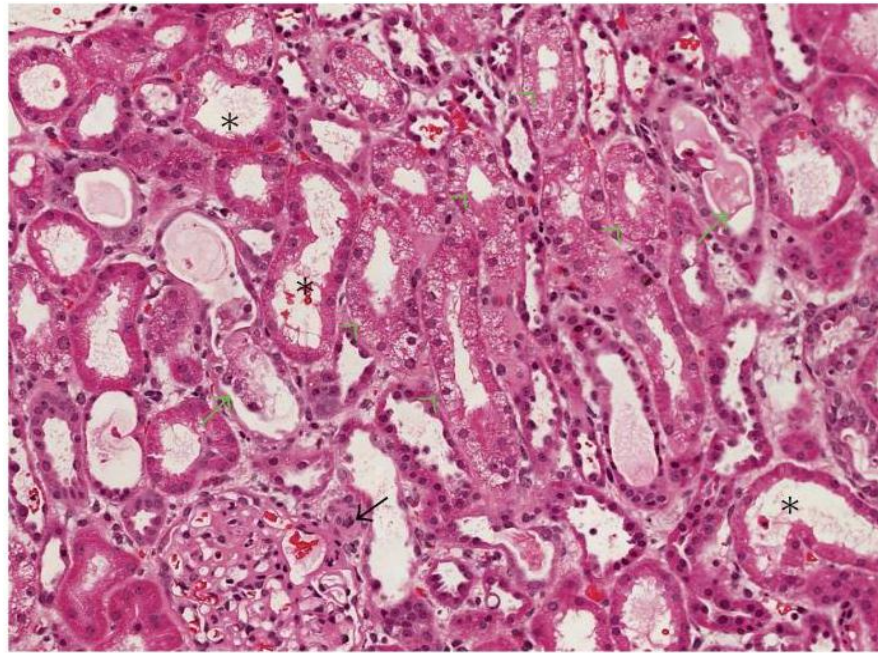
Penyakit metabolik yang dapat mengakibatkan gagal ginjal kronik antara lain diabetes melitus, gout, hiperparatiroidisme primer dan amiloidosis (Price dan Wilson, 2006).

#### 6. Nefropati Toksik

Ginjal khususnya rentan terhadap efek toksik, obat-obatan dan bahan-bahan kimia karena alasan-alasan :

- a. Ginjal menerima 25% dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah yang besar.
- b. Interstitium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskular.
- c. Ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk kebanyakan obat, sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan meningkatkan konsentrasi dalam cairan tubulus (Price dan Wilson, 2006).

Kerusakan ginjal ini dapat dilihat dari adanya kerusakan pada tubulus proksimal yaitu ditandai dengan adanya penyempitan tubulus, nekrosis epitel dan adanya *hyalin cast*. *hyalin cast* adalah matriks glikoprotein yang berasal dari sel epitel tubulus ginjal yang menunjukkan adanya keadaan abnormal pada parenkim ginjal dan pada pewarnaan *hematoxylin eosin* akan terlihat warna pink pada lumen tubulus (Manggarwati, 2010).



(International Journal of Nephrology, 2011)

Gambar 2.7 *Hialin cast* (panah hijau)

Penanganan gagal ginjal kronik didasarkan pada tingkat keparahannya. Pengobatannya adalah :

a. Terapi konservatif

Tujuan dari terapi konservatif adalah mencegah memburuknya faal ginjal secara progresif, meringankan keluhan-keluhan akibat akumulasi toksin azotemia, memperbaiki metabolisme secara optimal dan memelihara keseimbangan cairan dan elektrolit (Price dan Wilson, 2006).

1) Peranan diet

Terapi diet rendah protein (DRP) menguntungkan untuk mencegah atau mengurangi toksin azotemia, tetapi untuk jangka lama dapat merugikan terutama gangguan keseimbangan negatif nitrogen.

2) Kebutuhan jumlah kalori

Kebutuhan jumlah kalori (sumber energi) untuk GGK harus adekuat dengan tujuan utama, yaitu mempertahankan keseimbangan positif nitrogen, memelihara status nutrisi dan memelihara status gizi.

### 3) Kebutuhan cairan

Bila ureum serum  $> 150$  mg% kebutuhan cairan harus adekuat supaya jumlah diuresis mencapai 2 L per hari.

### 4) Kebutuhan elektrolit dan mineral

Kebutuhan jumlah mineral dan elektrolit bersifat individual tergantung dari LFG dan penyakit ginjal dasar (*underlying renal disease*).

#### b. Terapi simptomatik

##### 1) Asidosis metabolik

Asidosis metabolik harus dikoreksi karena meningkatkan serum kalium (hiperkalemia). Untuk mencegah dan mengobati asidosis metabolik dapat diberikan suplemen alkali. Terapi alkali (*sodium bicarbonat*) harus segera diberikan intravena bila  $\text{pH} \leq 7,35$  atau serum bikarbonat  $\leq 20$  mEq/L.

##### 2) Anemia

Transfusi darah misalnya *Paked Red Cell* (PRC) merupakan salah satu pilihan terapi alternatif, murah, dan efektif. Terapi pemberian transfusi darah harus hati-hati karena dapat menyebabkan kematian mendadak.

##### 3) Keluhan gastrointestinal

Anoreksi, cegukan, mual dan muntah, merupakan keluhan yang sering dijumpai pada GGK. Keluhan gastrointestinal ini merupakan keluhan utama (*chief complaint*) dari GGK. Keluhan gastrointestinal yang lain adalah ulserasi mukosa

mulai dari mulut sampai anus. Tindakan yang harus dilakukan yaitu program terapi dialisis adekuat dan obat-obatan simtomatik.

#### 4) Kelainan kulit

Tindakan yang diberikan harus tergantung dengan jenis keluhan kulit.

#### 5) Kelainan neuromuskular

Beberapa terapi pilihan yang dapat dilakukan yaitu terapi hemodialisis reguler yang adekuat, medikamentosa atau operasi subtotal paratiroidektomi.

#### 6) Penggunaan obat-obatan

Pemberian obat-obatan seperti anti hipertensi berguna dalam mengontrol dan mengendalikan tekanan darah. Namun penanganan gagal ginjal kronik dengan melakukan modifikasi terapi obat, banyak obat yang harus diturunkan dosisnya karena metabolitnya toksik dan dikeluarkan oleh ginjal misalnya digoksin, aminoglikosid, analgesic, opiat, amfoterisin dan ureum darah, misalnya tetrasiklin, kortikosteroid dan sitostatik.

#### 7) Kelainan sistem kardiovaskular

Tindakan yang diberikan tergantung dari kelainan kardiovaskular yang diderita.

#### c. Terapi pengganti ginjal

Terapi pengganti ginjal dilakukan pada penyakit ginjal kronik stadium 5, yaitu pada LFG kurang dari 15 ml/menit. Terapi tersebut dapat berupa hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal

##### 1) Hemodialisis

##### 2) Dialisis peritoneal (DP)

##### 3) Transplantasi ginjal



Transplantasi ginjal merupakan terapi pengganti ginjal (anatomi dan faal).

Pertimbangan program transplantasi ginjal, yaitu:

- a) Cangkok ginjal (*kidney transplant*) dapat mengambil alih seluruh (100%) faal ginjal, sedangkan hemodialisis hanya mengambil alih 70-80% faal ginjal alamiah
- b) Kualitas hidup normal kembali
- c) Masa hidup (*survival rate*) lebih lama
- d) Komplikasi (biasanya dapat diantisipasi) terutama berhubungan dengan obat imunosupresif untuk mencegah reaksi penolakan
- e) Biaya lebih murah dan dapat dibatasi

### 2.3.2 Penyebab jejas pada ginjal akibat *carbon tetrachloride*

*Carbon tetrachloride* adalah senyawa kimia yang bersifat toksik dengan rumus molekul  $\text{CCl}_4$ . *Carbon tetrachloride* berupa cairan bening mudah menguap dan berbau khas (WHO,2004).  $\text{CCl}_4$  biasanya digunakan sebagai pembersih, penghilang noda pakaian, perabotan rumah tangga, karpet dan lain-lain.  $\text{CCl}_4$  dalam masuk kedalam tubuh dengan cara melalui paru-paru, gastrointestinal dan kulit (Faroon,2005). Laporan kasus keracunan *carbon tetrachloride* didapat dari investigasi kasus bunuh diri menggunakan *carbon tetrachloride*. Dari hasil pemeriksaan *carbon tetrachloride* toksik terhadap hati dan ginjal. Pada hati kerusakan terjadi pada 24 jam pertama, pada ginjal terdeteksi setelah 1-6 hari tetapi paling sering 2-3 minggu setelah keracunan (WHO,2004).

*Carbon tetrachloride* di dalam tubuh akan mengalami proses biotransformasi oleh enzim  $\text{CYP}_{2\text{E}_1}$  membentuk radikal bebas yaitu radikal *triklormetil* ( $\text{CCl}_3$ ). Radikal ini kemudia akan bereaksi dengan oksigen dan membentuk radikal *triklorometil* peroksi ( $\text{OOCCL}_3$ ) yang lebih reakti (WHO,



2004). Radikal *triklorometil* dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sitokrom P-450. Radikal *triklorometil* akan berikatan secara kovalen dengan lemak mikrosomal dan protein, dan akan bereaksi secara langsung dengan membran fosfolipid dan kolesterol. Reaksi ini juga menghasilkan kloroform, yang merupakan salah satu metabolit dari *carbon tetraklorida*. Selain itu radikal *triklorometil* dapat menginisiasi terjadinya radikal lipid yang menyebabkan terbentuknya *lipid hidroperoksidas* (LOOH) dan radikal *lipid alkoksil* (LO) melalui proses fragmentasi, radikal lipid alkoksi tersebut akan diubah menjadi malondialdehid. Senyawa aldehid inilah yang akan menyebabkan kerusakan pada membran plasma dan meningkatkan permeabilitas membran (WHO, 2004).

Senyawa radikal ini diketahui menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas dan juga merupakan suatu nefrotoksin. Gagal ginjal akut yang berhubungan dengan CCl<sub>4</sub> dapat juga menyebabkan terjadinya kerusakan pada tubulus ginjal. CCl<sub>4</sub> dapat juga menyebabkan terjadinya nekrosis pada tubulus kontortus ginjal dan pada lengkung Henle. Umumnya terlihat pembengkakan membran glomerular. Tubuh mempunyai system pertahanan untuk mengatasi radikal bebas, salah satunya adalah enzim *glutathion-S-transferase* (GST) sebagai enzim yang berperan dalam proses penangkapan radikal bebas (WHO, 2004).

### 2.3.3 Mekanisme perbaikan jejas pada ginjal pasca injuri

Proses regenerasi dan perbaikan pada sel tubulus ginjal tergantung pada produksi lokal atau pelepasan zat pertumbuhan yang mempromosi yaitu EGF (*epidermal growth factor*). EGF adalah mitogen sel tubulus proksimal yang utama, EGF sangat berperan dalam mempromosikan replikasi pada sel tubulus setelah cedera iskemik. Data yang disajikan dalam studi saat ini menunjukkan

bahwa EGF eksogen dapat memainkan peran penting dalam perbaikan dan pemulihan dari cedera ginjal. pada penelitian sebelumnya pemberian EGF eksogen berupa timidin telah terbukti dapat mempercepat regenerasi sel dan perbaikan respon epitel tubulus ginjal dibandingkan dengan keadaan normal pada tikus yang dimodel iskemik (humes,1989).

EGF dapat menyebabkan pertumbuhan (*sprouting*) pembuluh darah, respon angiogenik yang kuat, mendorong ekspresi dari *serine proteases urokinase-type* dan *tissue-type plasminogen activators (PA)* dan juga *PA inhibitor 1 (PAI-1)* dalam sel-sel endotel mikrovaskuler untuk mempertahankan keseimbangan proses proteolitik. EGF meningkatkan ekspresi *metalloproteinase interstitial collagenase* Dengan pengaruh yang bersamaan terhadap kolagenase dan aktivator *plasminogen* oleh EGF, ini akan menetapkan suatu lingkungan proderagdasi untuk migrasi dan pertumbuhan dari sel-sel endotel. Lingkungan ini merupakan elemen penting dari rantai proses seluler yang menjembatani invasi seluler serta remodeling jaringan . EGF dapat diaktifkan dengan langsung berikatan dengan ligan dan dapat transactivated oleh berbagai farmakologis dan rangsangan fisiologis, termasuk TNF (Robbins, 2014). Terus meningkatnya kadar TNF- $\alpha$  menyebabkan proses dari perbaikan sel tidak berlangsung dengan baik maka dari itu penghambatan dari TNF- $\alpha$  dapat membuat EGF berfungsi sebagaimana mestinya. Pada penelitian sebelumnya juga terbukti bahwa kandungan *saponin* yang terkandung dalam ekstrak ginseng asia dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah baru (angiogenesis) pada soket mandibula tikus pasca pencabutan gigi melalui VEGF (Permatasari,2012).

## 2.4 Jinten Hitam

Jinten hitam (*Nigella sativa*) dipercaya berasal dari daerah Mediterania namun saat ini telah dikembangkan di berbagai belahan dunia, termasuk Arab Saudi, Afrika Utara, dan sebagian Asia. Jinten hitam juga dikenal sebagai *black cumin*, *fennel flower*, *Nutmeg flower*, *Roman coriander*, *black seed*, *black caraway*, *black onion seed*, *kalonji*, *habatussauda*, dan *habbat albarakah* (biji barakah) (Ramadan & Morsel, 2001). Secara tradisional biji jintan hitam telah digunakan selama berabad-abad di Asia, Timur Tengah dan Afrika untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan pernafasan, perut, saluran pencernaan, fungsi ginjal dan liver, membantu sirkulasi darah dan sistem imun. Minyak jintan hitam digunakan untuk mengobati sakit kulit seperti eksem dan gejala panas-dingin (Badan POM RI, 2009).

### 2.4.1 Taksonomi dan Morfologi Jinten Hitam

Berdasarkan ilmu taksonomi dan klasifikasi tumbuhan jintan hitam dikelompokkan sebagai berikut :

Kerajaan ( <i>Kingdom</i> )	: <i>Plantae</i>
Divisi ( <i>Division</i> )	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas ( <i>Class</i> )	: <i>Magnoliopsida</i>
Bangsa ( <i>Order</i> )	: <i>Ranunculales</i>
Suku ( <i>Family</i> )	: <i>Ranunculaceae</i>
Marga ( <i>Genus</i> )	: <i>Nigella</i>
Jenis ( <i>Species</i> )	: <i>N. sativa</i> (Sharma, et.al., 2009)



(Sharma, et.al., 2009)

Gambar 2.8 Jinten hitam

Tanaman *Nigella sativa* merupakan tumbuh dengan tinggi sekitar 45 cm, daunnya ramping berwarna abu-abu kehijauan. Tanaman ini memiliki percabangan batang yang kaku, tegak, dan panjang yang diikuti oleh pembuluh biji berisi biji kecil yang terkompresi (Sharma, et.al., 2009). Biji jintan hitam berukuran kecil dengan berat antara 1-5 mg berwarna abu-abu gelap atau hitam dengan permukaan kulit yang berkerut (Yusuf, 2014) memiliki tiga sudut, dengan dua sisi datar dan satu sisi cembung (Sharma, et.al., 2009). Bijinya termasuk jenis dikotil, bagian dalamnya berwarna putih saat dibelah, berbau kurang sedap, dan terasa pahit dan pedas, berbau samar seperti stroberi (Duthie dalam Paarakh, 2010). Bunganya berwarna biru muda dan agak kehijauan pada pangkalnya, memiliki 5-10 kelopak bunga. Buahnya berbentuk kapsul menggembung, terdiri dari 3-7 folikel, yang masing - masing berisi beberapa biji atau benih (Sharma, et.al., 2009). Jinten hitam memiliki akar tunggang, berwarna coklat. (Hutapea, 1994).



#### 2.4.2 Kandungan Biji Jinten Hitam

Biji Jinten hitam mengandung 36%-38% *fixed oil*, protein, alkaloid, *saponin* dan 0,4%-2,5% minyak esensial (Lautenbucher dalam Ali & Blunden, 2003). Minyak esensialnya terdiri atas beberapa komponen, tetapi yang terbanyak adalah *thymoquinone* (27,8%-57%), *p-cymene* (7,1-15,5%), *carvacrol* (5,8%-11,6%), *t-anethole* (0,25%-2,3%), *4-terpineol* (2%-6,6%) dan *longifoline* (1%-8%) (Burits & Buchar dalam Ali & Blunden, 2003), derivat terpene yang juga ditemukan yaitu *sitronelol*, *carvone*, dan *limonene* (Sharma, et.al., 2009).

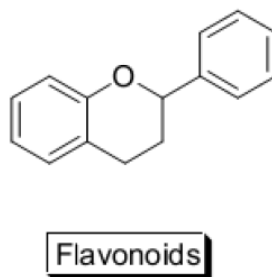
##### 1. *Thymoquinone*

*Thymoquinone* merupakan antioksidan yang terkandung di dalam jintan hitam (Hurairah, 2014). Sebagai antioksidan, *Thymoquinone* bekerja menghambat oksidatif stres dengan meningkatkan aktivitas enzim SOD dan menghambat reaksi *lipid peroksidase* (LeongXin, 2013). Selain itu, *Thymoquinone* juga menghambat pembentukan prostaglandin yang merupakan pro inflamasi. *Thymoquinone* juga dapat berfungsi sebagai anti bakteri, memiliki *choleretic effect* (menstimulasi produksi empedu), berguna untuk metabolisme lemak dan racun (Hurairah, 2014).

##### 2. *Nigellon*

Salah satu bahan aktif lainnya adalah *Nigellon*. *Nigellon* berfungsi untuk meningkatkan sistem imun dan sistem respirasi, misalnya pada terapi asma, batuk dan distress respiratori. *Nigellon* juga memiliki efek anti-histamin sebagaimana *thymoquinone* (Hurairah, 2014).

### 3. *Flavonoid*



(Lakhanpal, 2007)

Gambar 2.9 *Flavonoid*

Dalam beberapa studi terdahulu telah menunjukkan pentingnya letak gugus OH dari suatu fenol yang berfungsi sebagai anti radikal bebas, dua hidroksil pada cincin B ( 3' dan 4') yang dapat bertindak sebagai donor elektron merupakan target dari radikal bebas (Lakhanpal, 2007).

### 4. *Saponin*

*Saponin* memiliki aktivitas biologi yang beragam. Aktivitas ini dipengaruhi oleh kelas *Aglycone*, gugus polar pada *Aglycone*, macam karbohidrat yang terikat pada *Aglycone*, posisi terikatnya dan lain lain. Beberapa aktivitas biologi dari *saponin* adalah sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *Saponin* mempunyai efek antioksidan dan radical *scavenger* dengan membentuk *hidroperoxida* sebagai senyawa antara. Sebagai anti inflamasi, *saponin* menghambat ekspresi COX-2, PGE<sub>2</sub> DAN TNF- $\alpha$  (Yang, 2015).

### 5. *carvacrol*

*Carvacrol* adalah *fenol monoterpenic* dihasilkan oleh jumlah berlimpah tanaman aromatik, Hasil dari *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa *carvacrol*

memiliki berbagai sifat biologis dan farmakologis termasuk antioksidan, antibakteri, antijamur, antikanker, anti-inflamasi, hepatoprotektor, spasmolitik, dan vasorelaksan (Suntres, 2015). Penelitian lain juga membuktikan bahwa *carvacrol* yang diberikan pada tikus yang mengalami inflamasi di jarinya memberikan efek perbaikan melalui penurunan produksi IL-1 $\beta$  (Da Silva, 2013)

#### 6. *linoleat acid* dan *oleat acid*

*linoleat acid* dan *oleat acid* adalah asam lemak tak jenuh yang banyak terkandung di dalam biji jinten hitam yang memiliki efek anti karsinogenik. Pada penelitian lain juga menyatakan bahwa *oleat acid* dan *linoleat acid* (omega 6) mampu mempengaruhi ekspresi gen pada hewan uji, memiliki aktivitas antiinflamasi, mampu menekan *interleukin-1 $\beta$* (IL-1 $\beta$ ), *tumor necrosis factor- $\alpha$* (TNF- $\alpha$ ), dan *interleukin-6* (IL-6). Dengan demikian, *linoleat acid* yang terkandung dalam ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa*) mampu mengurangi peradangan yang terjadi pada sel paru tikus (Rahayu, 2012).

#### 2.4.3 Kegunaan Biji Jinten Hitam

Minyak esensial jinten hitam memberikan efek yang sempurna dalam *Antifungal* dengan menghambat pertumbuhan dan produksi aflatoxin dari *Aspergillus flavus*. Selain itu minyak esensialnya juga telah terbukti efektif membasmi *Colletotrichum capcisi*, *Pythium vexan* dan *Sclerotinia trifolium*, sedangkan bijinya tidak efektif melawan *A. Flavus*, *A. Niger*, *Geotrichum candidum* dan *Penicillium roquefortii*. Selain itu, ekstrak jinten hitam dapat memberikan proteksi pada tanaman dari jamur *Candida olivacum* yang diketahui memiliki efek parasit pada padi, gandum dan kapas (Malhotra, 2012).

*Thymoquinone*, kandungan utama dari biji dan minyak jinten hitam menunjukkan peranan sebagai antibakteria yang kuat dan dipercaya sebagai pemeran efek antibakteri utama pada minyak jinten hitam, meskipun pada penelitian yang lain mengindikasikan bahwa asam lemak yang lain juga memberikan efek sebagai antibakteria (Malhotra, 2012).

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa biji, ekstrak dan minyak dari jinten hitam dapat menghambat pertumbuhan dari bakteri gram positif dan bakteri gram negatif, kecuali strain tertentu seperti *Pseudomonas pyocyanea* (*P. aeruginosa*). Minyak esensial dari bijinya terbukti aktif membasmi *V. cholera*, *Shigella shiga*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri* dan *E. coli*. Namun, Ekstrak cair dan ekstrak hexan hanya memiliki efek yang lemah melawan *Streptococcus*.

Efek antibakteria dari minyak esensial jinten hitam telah diteliti lebih jauh terhadap 21 bakteri patogen, hasilnya efek antibakteria dari biji jinten hitam berkaitan dengan fraksi minyak folat, dimana akan lebih efektif untuk bakteri gram positif, dan minyak folat telah dianjurkan sebagai pengganti antibiotik yang biasa digunakan.

Alhaj et.al dalam Malhotra (2012) melaporkan bahwa ekstrak mentah dari jinten hitam telah memberikan efek yang menjanjikan dalam *multi drugs resistant* organisme, baik bakteri gram positif maupun gram negatif. Minyaknya lebih efektif melawan *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* daripada *Streptococcus pyogenes*.

Agarwal et.al dalam Malhotra tahun 2012 melaporkan bahwa minyak folat dari jinten hitam efektif sebagai antiparasit, terutama antihelminth terhadap *Pheritima posthuma*, *Taenia solium*, cacing tambang (*Bunostomum*



*trigonocephalum*), serta *Oesophagostomum colombionum*, dimana minyak folat dalam penelitian ini dibandingkan dengan *piperizine phosphate* (Malhotra, 2012)

Biji dan ekstrak jinten hitam telah terbukti berperan sebagai antioksidan karena memberikan efek proteksi pada kerusakan yang disebabkan oleh proses oksidasi. Musa et.al dalam Malhotra (2012) membuktikan bahwa ekstrak etanol dari jinten hitam. Kemudian Ibraheem (2010) melaporkan bahwa jinten hitam memiliki efek antagonis terhadap kalsium, serta berfungsi sebagai antioksidan, keduanya berperan penting dalam manajemen suatu penyakit. Nour dan Mourad (2010) membuktikan bahwa minyak jinten hitam memiliki efek antioksidan pada induksi oksidatif stres yang berupa *Monosodium Glutamate* (MSG) pada otak tikus, dan ekstraknya juga dapat mencegah perburukan akibat stres oksidatif. Biji dan minyak jinten hitam berfungsi efektif sebagai agen antiinflamasi.

#### 2.4.3.1 Antiinflamasi pada jinten hitam

Biji dan minyak jinten hitam berfungsi efektif sebagai agen antiinflamasi. Telah ditegaskan bahwa *thymoquinone*, *nigellone*, *carvacrol*, *saponin*, *linolead acid*, *olead acid* dan *thymohydroquinone* berperan sebagai antiinflamasi. *Nigellone* dalam dosis rendah terbukti efektif menghambat pengeluaran histamin yang diinduksi oleh antigen dan *calcium ionosphores*. Mekanisme aksinya dengan menghambat protein *kinase-C* dan mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler. *Fixed oil* mentah dari jinten hitam berperan menghambat jalur *siklooksigenase* dan *5-lipoksigenase* dari metabolisme asam arakidonat pada leukosit peritoneal tikus yang diinduksi *calcium ionosphere*, tetapi aktivitasnya lebih bagus dibandingkan dengan hanya menggunakan *thymoquinone* (Malhotra, 2012).

Pada penelitian sebelumnya, membuktikan pemberian *thymoquinone* pada paru-paru babi yang mengalami inflamasi dengan induksi *ovalbumin* memberikan efek perbaikan gambaran struktur histologi paru dengan cara menurunkan IFN-*gamma* (Keyhanmanash, 2010). Penelitian lain juga membuktikan bahwa *carvacrol* yang diberikan pada tikus yang mengalami inflamasi di jarinya memberikan efek perbaikan melalui penurunan produksi IL-1 $\beta$  (Da Silva, 2013). Pemberian total *saponin* yang terkandung dalam ginseng pada babi yang mengalami *myocardial injury* dapat menurunkan mediator proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  sehingga memperbaiki sel sel yang mengalami kerusakan (Aravinthan, 2014).

#### 2.4.4 Peran jinten hitam dalam perbaikan ginjal pasca injuri

Komponen utama dalam minyak jintan hitam yang diduga berperan dalam proses inflamasi adalah *thymoquinone*, *carvacrol*, *linoleat acid*, *oleat acid* dan *saponin* (Parandin, 2013). Pada penelitian sebelumnya membuktikan pemberian *thymoquinone* pada paru-paru babi yang mengalami inflamasi dengan induksi *ovalbumin* memberikan efek perbaikan gambaran struktur histologi paru melalui penurunan IFN-*gamma* (Keyhanmanesh, 2010). Penelitian lain juga membuktikan bahwa *carvacrol* yang diberikan pada tikus yang mengalami inflamasi di jarinya memberikan efek perbaikan melalui penurunan produksi IL-1 $\beta$  (Da Silva, 2013). Pemberian total *saponin* yang terkandung dalam ginseng pada babi yang mengalami *myocardial injury* dapat menurunkan mediator proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  sehingga memperbaiki sel sel yang mengalami kerusakan (Aravinthan, 2014). Penelitian lain juga membuktikan bahwa pemberian jinten hitam memiliki kandungan utama *linoleat acid* dan *oleat acid* dapat menurunkan produksi IL-1 $\beta$

dan TNF- $\alpha$  pada tikus yang diinduksi dimetilbenz antresana sehingga memperbaiki sel paru tikus yang mengalami kerusakan (Rahayu,2012). Pada penelitian lainnya terbukti bahwa kandungan *saponin* yang terkandung dalam ekstrak gingseng asia dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah baru (*angiogenesis*) pada soket *mandibula* tikus pasca pencabutan gigi melalui VEGF (Permatasari,2012). Dimana peningkatan jumlah pembuluh darah baru dapat meningkatkan proses regenerasi dan perbaikan pada sel tubulus ginjal.

## 2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Kingdom : *Animalia*  
 Divisi : *Chordata*  
 Kelas : *Mammalia*  
 Ordo : *Rodentia*  
 Famili : *Muridae*  
 Subfamili : *Murinae*  
 Genus : *Rattus*  
 Spesies : *Rattus norvegicus*  
 (Husaeni, 2008)

Tikus Wistar strain outbred tikus albino milik spesies *Rattus norvegicus*. Jenis galur ini dikembangkan di Institut Wistar pada tahun 1906 untuk digunakan dalam biologi dan penelitian medis, dan adalah terutama galur tikus pertama dikembangkan sebagai model organisme pada saat laboratorium terutama menggunakan *Mus musculus* (mencit), atau mencit rumah. Lebih dari separuh dari semua strain tikus laboratorium adalah keturunan dari koloni asli yang

dikembangkan oleh Henry fisiologi Donaldson, J. Milton administrator ilmiah Greenman, dan peneliti genetik / embriologi Helen Dean King.

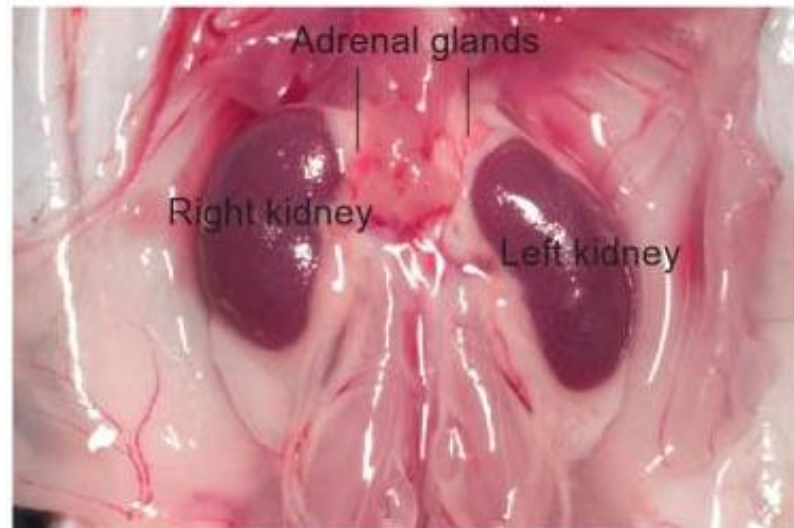
Tikus Wistar saat ini menjadi salah satu yang strain tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium. Hal ini ditandai oleh kepala lebar, panjang telinga, dan memiliki ekor panjang yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Galur tikus *Sprague Dawley* dan *Long-Evans* dikembangkan dari tikus galus Wistar. Tikus Wistar lebih aktif daripada jenis lain seperti tikus *Sprague dawley*.

Tikus putih yang sering digunakan untuk uji farmakologik bahan obat adalah jenis *Rattus norwegiens*, galur wistar atau sprague dawley. Hewan ini relatif tahan terhadap infeksi dan tergolong cerdas. Sama halnya dengan mencit, tikus merupakan hewan yang aktif di malam hari, tetapi relatif lebih tenang dibandingkan mencit. Hewan uji yang digunakan dalam berbagai penelitian lebih dari 90% adalah binatang pengerat, terutama mencit (*Mus musculus* L.) dan tikus (*Rattus norvegicus* L.). Hal ini disebabkan karena secara genetik, manusia dan kedua hewan uji tersebut mempunyai banyak sekali kemiripan.

Tikus putih atau yang lebih dikenal dengan tikus albino ini lebih banyak dipilih karena tikus yang dilahirkan dari perkawinan antara tikus albino jantan dan betina mempunyai tingkat kemiripan genetis yang besar, yaitu 98% meskipun sudah lebih dari 20 generasi. Bahkan setelah terjadi perkawinan tertutup di antara tikus albino ini, mereka masih mempunyai kemiripan genetis yang sangat besar yaitu 99,5%. Hal inilah yang menyebabkan mereka dikatakan hampir menyerupai hewan hasil klon (Husaeni,2008). Begitupun dengan organ ginjal yang memiliki struktur dan fungsi yang sama perbedaannya hanya pada lokasi dimana ginjal



tikus yang sebelah kanan lebih tinggi daripada yang sebelah kiri dengan kelenjar adrenal berada diatas dari masing-masing ginjal (Treuting, 2012).



(Treuting, 2012)

Gambar 2.10 Adrenal dan ginjal pada tikus